

0  
2/13/02  
**Translation**  
09/980810  
SDCO

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CP/AC 59.760	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01617	International filing date (day/month/year) 09 June 2000 (09.06.00)	Priority date (day/month/year) 10 June 1999 (10.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/68		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 January 2001 (10.01.01)	Date of completion of this report 26 September 2001 (26.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01617

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-16, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 2a, filed with the letter of 16 July 2001 (16.07.2001)
- ☒ the claims:  
pages 2, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1, filed with the letter of 16 July 2001 (16.07.2001)
- ☒ the drawings:  
pages 1/2,2/2, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01617

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-7	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

- 1.1 The expression "complex cDNA mixture" appears to have been used previously in the context of the present invention (cf., for example, **D1** (US-A-4 738 928), column 3, lines 20-36; and **D4** (Piétu et al., page 493, left-hand column, second paragraph)). (It should be noted that **D4** corresponds to reference 7 of **D6** (Decraene et al.) and that **D6** (PX) is not part of the prior art, assuming that the priority date of 10/06/99 is valid).
- 1.2 The present invention is supposed to represent an improvement to a known method (cf. page 2, line 22 to page 3, line 23 of the description). The key feature is the use of dideoxynucleotides (ddTTP) in the reaction mixture to give a cDNA mixture "capable of reflecting a given normal or pathological transcriptional state" (cf. page 12 of the description).
- 2.1 Document **D1** (US-A-4 738 928) describes a method for making cDNA mixtures by reverse transcription of mRNA, and uses thereof as hybridisation probes. According to **D1**, all of the features indicated in the present claim 1 (e.g. the addition of elongation

terminators, including dideoxy) have previously been used to prepare a cDNA mixture. Therefore, the method according to claims 1 and 2 appears to lack novelty over **D1** (see, in particular, **D1**, column 2, lines 40-43, column 3, line 20 to column 4, line 43).

2.2 Given that "The resultant cDNA mixture..." according to **D1** is also, in the context of **D1**, a "complex cDNA mixture", the product according to claim 4 cannot be novel (cf. **D1**, column 4, lines 33-43).

2.3 In the light of **D1** (see point 2.1 above), the kit according to claim 3 would appear to a person skilled in the art to lack novelty or at least an inventive step.

2.4 Given that **D1** describes the production of cDNA mixtures by reverse transcription of mRNA, and uses thereof as hybridisation probes (see point 2.1 above and **D1**, column 5, first paragraph), the uses according to the present claims 5-7 appear to lack novelty or at least an inventive step in the light of **D1**.

## VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. The subject matter of claim 1 appears to go beyond the content of the application as filed (PCT Article 19(2)). The application as filed does not describe a method for preparing a transcriptome (cf. page 6, lines 20-24).
2. Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the relevant prior art disclosed in the document corresponding to reference **D4** (Piétu et al.) has not been indicated in the description, nor has this document been cited.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/01617

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C12Q1/68 C12N15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 738 928 A (WEISSMAN SHERMAN M ET AL) 19 April 1988 (1988-04-19) abstract column 2, line 38 - line 43 column 3, line 20 - column 4, line 43; claims 1,11,13; examples 4,5	1-7
X	KOCH G AND KANT A: "Nucleotide and amino acid sequence of the S1 subunit of the spike glycoprotein of avian infectious bronchitis virus, strain D3896" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 18, no. 10, 1990, pages 3063-3064, XP002134977 abstract	1-3
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2000

Date of mailing of the international search report

22/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knehr, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No.

PCT/FR 00/01617

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SPIGELMAN Z ET AL.:            "2',3'-Dideoxyadenosine is selectively            toxic for TdT-positive cells"            BLOOD,            vol. 71, no. 6, 1988, pages 1601-1608,            XP000889667            abstract</p>	1-7
Y	<p>PIETU G ET AL: "NOVEL GENE TRANSCRIPTS            PREFERENTIALLY EXPRESSED IN HUMAN MUSCLES            REVEALED BY QUANTITATIVE HYBRIDIZATION OF            A HIGH DENSITY CDNA ARRAY"            GENOME RESEARCH,US,COLD SPRING HARBOR            LABORATORY PRESS,            vol. 6, no. 6, 1 June 1996 (1996-06-01),            pages 492-503, XP000597086            ISSN: 1088-9051            the whole document</p>	1-6
Y	<p>VELCULESCU V E ET AL: "SERIAL ANALYSIS OF            GENE EXPRESSION"            SCIENCE,US,AMERICAN ASSOCIATION FOR THE            ADVANCEMENT OF SCIENCE,,            vol. 270, 20 October 1995 (1995-10-20),            pages 484-487, XP002053721            ISSN: 0036-8075            the whole document</p>	1,7
P,X	<p>DECRAENE C ET AL.: "Reverse transcription            in the presence of dideoxynucleotides to            increase the sensitivity of expression            monitoring with cDNA arrays"            BIOTECHNIQUES,            vol. 27, 1999, pages 962-966, XP000884955            the whole document</p>	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01617

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4738928 A	19-04-1988	US 4394443 A	19-07-1983
		AU 8007182 A	01-07-1982
		EP 0067213 A	22-12-1982
		WO 8202060 A	24-06-1982



# TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>CP/AC 59.760</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/01617</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>09/06/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>10/06/1999</b>
Déposant  <b>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**METHODE DE PRODUCTION DE MELANGES COMPLEXES D'ADNC ET APPLICATIONS DE CES MELANGES POUR L'ANALYSE DE L'EXPRESSION DES GENES**

#### 5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

#### 6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 00/01617

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C12Q1/68 C12N15/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 738 928 A (WEISSMAN SHERMAN M ET AL) 19 avril 1988 (1988-04-19) abrégé colonne 2, ligne 38 - ligne 43 colonne 3, ligne 20 - colonne 4, ligne 43; revendications 1,11,13; exemples 4,5	1-7
X	KOCH G AND KANT A: "Nucleotide and amino acid sequence of the S1 subunit of the spike glycoprotein of avian infectious brochitis virus, strain D3896" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 18, no. 10, 1990, pages 3063-3064, XP002134977 abrégé ----- -/-	1-3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Knehr, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/01617

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>SPIGELMAN Z ET AL.:            "2',3'-Dideoxyadenosine is selectively            toxic for TdT-positive cells"            BLOOD,            vol. 71, no. 6, 1988, pages 1601-1608,            XP000889667            abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
Y	<p>PIETU G ET AL: "NOVEL GENE TRANSCRIPTS            PREFERENTIALLY EXPRESSED IN HUMAN MUSCLES            REVEALED BY QUANTITATIVE HYBRIDIZATION OF            A HIGH DENSITY CDNA ARRAY"            GENOME RESEARCH,US,COLD SPRING HARBOR            LABORATORY PRESS,            vol. 6, no. 6, 1 juin 1996 (1996-06-01),            pages 492-503, XP000597086            ISSN: 1088-9051            le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
Y	<p>VELCULESCU V E ET AL: "SERIAL ANALYSIS OF            GENE EXPRESSION"            SCIENCE,US,AMERICAN ASSOCIATION FOR THE            ADVANCEMENT OF SCIENCE,,            vol. 270, 20 octobre 1995 (1995-10-20),            pages 484-487, XP002053721            ISSN: 0036-8075            le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,7
P,X	<p>DECRAENE C ET AL.: "Reverse transcription            in the presence of dideoxynucleotides to            increase the sensitivity of expression            monitoring with cDNA arrays"            BIOTECHNIQUES,            vol. 27, 1999, pages 962-966, XP000884955            le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01617

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4738928 A	19-04-1988	US 4394443 A	19-07-1983
		AU 8007182 A	01-07-1982
		EP 0067213 A	22-12-1982
		WO 8202060 A	24-06-1982
-----			

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 28 SEP 2001

WNO PCT



Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/VB 59760-1155	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01617	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 10/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12Q1/68		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE et al		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 10/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 26.09.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Cuendet, P N° de téléphone +49 89 2399 8690 

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01617

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-16	version initiale		
2a	reçue(s) le	16/07/2001	avec la lettre du 16/07/2001

**Revendications, pages:**

2	version initiale		
1	reçue(s) le	16/07/2001	avec la lettre du 16/07/2001

**Dessins, feuilles:**

1/2,2/2	version initiale
---------	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01617

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-7
Activité inventive	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-7
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-7
	Non : Revendications	

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
**voir feuille séparée**

1). **Préambule**

1.1. L'expression "mélange complexe d'ADNc" semblerait avoir été utilisé préalablement dans le contexte de la présente invention; cf. p.ex. **D1**: US-A-4 738 928, colonne 3, lignes 20-36; **D4**: Piétu et al., p. 493, colonne de gauche, 2ème paragraphe (notons que D4 correspond à la référence 7 de **D6**: Decraene et al. et que **D6** (PX) ne fait pas partie de l'art antérieur, en admettant la validité de la date de priorité du 10/06/99).

1.2. La présente invention devrait correspondre à une amélioration d'une méthode qui était connue, cf. description, p.2, ligne 22-p.3, ligne 23. L'élément clé est l'utilisation de didéoxynucléotides (ddTTP) dans le mélange réactionnel pour obtenir un mélange d'ADNc "capable de reféter un état transcriptionnel donné normal ou pathologique", cf. description p. 12.

2). **Point V.2.**

2.1. **D1**: US-A-4 738 928 décrit et une méthode pour la production de mélanges d'ADNc par transcription inverse d'ARNm et leurs applications comme sondes d'hybridation. Tous les éléments qui sont indiqués dans la présente revendication 1 (p.ex. l'addition de terminateurs d'élongation, y compris les didéoxy) ont, selon **D1**, été utilisés préalablement pour obtenir un mélange d'ADNc. La méthode selon les revendications 1 et 2 semblerait donc manquer de nouveauté au vu de **D1**; voir notamment **D1**, colonne 2, lignes 40-43, colonne 3, ligne 20 à colonne 4, ligne 43.

2.2. Du fait que "The resultant cDNA mixture..." selon **D1** est aussi, dans le contexte de **D1**, "un mélange complexe d'ADNc", le produit selon la revendication 4 ne pourrait être nouveau, cf. **D1**, colonne 4, lignes 33-43.

2.3. Au vu de **D1** (voir au point 2.1. ci-dessus) le kit selon la revendication 3 semblerait, pour l'Homme du métier, manquer de nouveauté ou du moins d'activité inventive.

2.4. Du fait que **D1** décrit la production de mélanges d'ADNc par transcription



inverse d'ARNm et leurs applications comme sondes d'hybridation (voir au point 2.1. ci-dessus et D1, colonne 5 premier paragraphe) les utilisations selon les présentes revendications 5-7 sembleraient manquer de nouveauté ou du moins d'activité inventive au vu de **D1**.

3). **Point VII.**

3.1. L'objet de la revendication 1 semble s'étendre au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée, article 19(2) PCT. La demande telle que déposée ne décrit pas de méthode d'obtention d'un transcriptome, cf. p.6, lignes 20-24.

3.2. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le document qui correspond à la référence **D4**: Piétu et al. et ne cite pas ce document.

2a

Dans le brevet US 4 738928, on rapporte une méthode de clonage de gène où l'ARNm correspondant au gène est présent en très faibles proportions dans un mélange d'ARNm.

5 Une courte séquence d'acides aminés du peptide recherché (5 à 25 acides aminés) doit être connue. Cette méthode prévoit alors de préparer une amorce complémentaire qu'on utilise dans un procédé de transcription inverse dans un mélange d'ARNm contenant la  
10 cible. Des terminateurs de chaînes sont utilisés pour arrêter l'élongation.

Dans l'article de Koch G et Kant A. dans Nucleic Acids Research, vol. 18 , n° 10, 1990, p 3063-3065, les auteurs procèdent à la synthèse, de manière  
15 classique, d'ADNc à partir d'ARN génomique en utilisant la RT dans une méthode de terminaison de chaînes par des didéoxy.

## REVENDECATIONS

1/ Méthode d'obtention d'un transcriptome comportant la production d'un mélange complexe d'ADNc par transcription inverse d'ARNm de tissus ou de cellules, caractérisée par l'addition dans le mélange réactionnel d'ARNm, de terminateurs d'élongation, la récupération du mélange d'ADNc formé, suivi avantageusement de sa purification.

2/ Méthode selon la revendication 1, caractérisée par l'utilisation de didéoxynucléotides comme terminateurs d'élongation.

3/ Kits pour la synthèse de mélanges d'ADNc selon la méthode de la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils renferment en plus des réactifs pour la réalisation d'une transcription inverse, des terminateurs d'élongation, en particulier des didéoxynucléotides, et une notice d'utilisation.

4/ Mélanges d'ADNc tels qu'obtenus par mise en oeuvre de la méthode selon la revendication 1 ou 2, reflétant de manière fiable l'état transcriptionnel d'un tissu ou de cellules, à savoir le nombre et le niveau d'expression des gènes.

5/ Utilisation de mélanges complexes d'ADNc selon la revendication 4, comme sondes d'hybridation sur des filtres de haute densité.

6/ Méthode pour l'étude des profils d'expression des gènes présents dans un tissu ou des cellules, caractérisée en ce qu'elle comprend la mise en contact des mélanges d'ADNc selon la revendication 4, avec l'ADN à étudier

(règle 61.2 du PCT)

Destinataire:

ARNOULD, Isabelle etc

- FR0001617